NEUROPATIA DIABETICĂ

C.D. Popescu, B. Ignat, Raluca Maria Popescu
Clinica Neurologică, Spitalul Clinic de Recuperare UMF „Gr.T. Popa“, Iaşi

Rezumat

Neuropatia este o complicaţie frecventă a diabetului. Prin afectarea directă a fibrei nervoase sau alterarea suportului său vascular, hiperglicemia prelungită duce la afectarea sistemului nervos, cu predilecţie a celui periferic. Neuropatia poate fi clasificată în subclinică şi clinică. Poate fi difuză sau focală, acută sau cu evoluţie cronică. Afectează în proporţie diferită toate tipurile de fibre nervoase (senzitive, motorii, vegetative), ducând la manifestări caracteristice leziunilor. Controlul glicemic neadecvat este cel mai important factor de apariţie şi progresie a neuropatiei. Fiecare tip de afectare beneficiază de metode specifice de diagnostic şi de tratament. Neuropatia autonomă este larg răspândită, şi are consecinţe importante asupra confortului pacientului şi a speranţei sale de viaţă. Supravegherea leziunilor care constituie piciorul diabetic este esenţială datorită consecinţelor severe pe care le are lipsa tratamentului, mai ales în prezenţa infecţiei.

Cuvinte cheie: neuropatie diabetică, neuropatie autonomă, picior diabetic.

Abstract

Diabetes can damage the nervous system in many different ways. All structures are submitted to pathogenic factors, leading to disfunctions that will characteristically manifest. Neuropathy is one of the most important complications of diabetes, and it usually takes the form of sensory distal simetric neuropathy. The autonomic system damage leads to low quality of life (caused by diarrhea, other gastrointestinal simptoms, erectile disfunction, sweating disorders) and to an increase of cardiovascular risk (and thereby to a smaller life expectancy). The diabetic foot is one of the most severe outcomes of diabetic neuropathy. For treating nervous consequences of diabetes it is necessary to mantain a good glicemic balance. New drugs are available, making possible not only the alleviation of symptoms, but also the regression of neural lesions.

Key words: diabetic neuropathy, autonomic neuropathy, diabetic foot.

Sistemul nervos este afectat în cadrul diabetului zaharat şi pare a avea o reactivitate selectivă la factorii patogenici. Sistemul nervos central pare a fi mai protejat, cu excepţia ateromatozei sistemului arterial cerebral, care se constituie mai precoce la bolnavul diabetic. Sistemul nervos periferic este afectat în mod simetric sau asimetric, cu interesarea selectivă sau mixtă a fibrelor subţiri, groase, vegetative sau motorii.

Cea mai simplă definiţie dată neuropatiei diabetice o descrie ca prezenţa de semne şi/sau simptome de disfuncţie nervoasă periferică la o persoană cu diabet, după ce au fost excluse alte cauze posibile.

Mecanismele de producere a leziunilor nervoase sunt complexe în diabet. Hiperglicemia prelungită, ca şi celelalte dezechilibre asociate pot afecta fibra nervoasă în numeroase moduri, prin alterări metabolice sau implicarea microvascularizaţiei (vasa nervorum).

Ischemia apare în urma microangiopatiei diabetice. În final vor apărea infarctizări ale fibrelor nervoase. Atestarea tulburărilor endoteliale şi a modificărilor consecutive de flux la nivelul vasa nervorum este dată de nivelurile crescute ale fibrinogenului şi markerilor de activare plachetară. Endoteliul lezat creşte sinteza unor molecule de adeziune (selectina P şi E, ICAM-1) şi scade secreţia endotelială de oxid nitric.

Modificările metabolice sunt guvernate de prezenţa hiperglicemiei. Cu cât nivelul glicemic este mai mare, cu atât evoluţia este mai rapidă. Totuşi, în anumite situaţii, normalizarea glicemiei a adus recuperarea funcţiei nervoase mai mult sau mai puţin complet. Prezenţa glucozei în exces duce la apariţia glicozilărilor neenzimatice. Glucoza (fructoza) se fixează pe extremitatea azot-terminală a lanţului peptidic, formând baze Schiff (aldimina) – reacţie reversibilă). Printr-o transformare Amadori formează o cetoamină stabilă (fructozamina) – reacţie ireversibilă. Catabolismul proteinelor glicozilate dă naştere produşilor finali de glicozilare avansată, care pot să absoarbă şi să neutralizeze azotul (modificând reactivitatea vasculară ducând la ischemie), realizând legături peptidice încrucişate anormale (mai ales pe moleculele de colagen). Tot hiperglicemia induce creşterea activităţii unor căi de metabolizare alternative – calea poliol. Rezultă alterări ale echilibrului lactat/piruvat, creşterea sorbitolului şi scăderea mioinozitolului din neuron. În acelaşi timp este alterat potenţialul celular de oxido-reducere prin consumul NADPH în reacţiile anormale.

Au fost identificate şi alte mecanisme de lezare nervoasă în diabet. Stressul oxidativ este crescut ca urmare a autooxidării glucozei şi formării de specii reactive de oxigen (radicali liberi superoxid şi hidroxil), ineficienţei sistemelor de neutralizare a radicalilor liberi (glutation, catalază şi

superoxid dismutază). De asemenea, s-a dovedit că suportul neurotrofic (factorul de creştere nervoasă (NGF), factorul neurotrof ciliar) este deficitar. În unele tipuri de neuropatie a fost pus în discuţie factorul autoimun şi au fost izolaţi anticorpi împotriva NGF, medularei suprarenale, ganglionilor autonomi, fosfolipidelor. S-a putut chiar demonstra o afinitate mai mare a acestor anticorpi pentru neuronii senzitivi. Au fost evidenţiate alterări ale transportului axonal, care precedă modificările structurale.

Toate aceste mecanisme se întrepătrund. Rezultatul final constă în alterarea metabolismului neuronal prin consumarea resurselor şi saturarea cu produşi inutili. Suferinţa se cantonează şi la nivelul fibrei nervoase, perturbând transmiterea influxului nervos. Starea de hipercoagulabilitate şi scăderea perfuziei sanguine, produse prin alterări microvasculare structurale şi funcţionale, duc la reducerea cantităţii disponibile de oxigen sau chiar la microinfarctizări.

Modificările vasculare includ hipertrofia şi hiperplazia intimală, alterările endoteliului şi membranei bazale. Perturbarea inervaţiei vasculare duce la modificări de tonus (distensie venoasă, deschiderea şunturilor) cu efect direct asupra debitului sanguin. Modificările microvasculare se corelează cu severitatea neuropatiei.

Leziunile nervoase sunt în prima fază de tip funcţional. Ulterior, prin afectarea celulelor Schwann, apar alterări ale mielinei (pentru fibrele mielinizate). Modificările constau în lărgirea fantei nodale, fragmentarea sau pierderea mielinei din una sau mai multe regiuni internodale, remielinizare cu formarea de internoduri mai scurte. Degenerarea walleriană implică distrugerea axonului, cu scindarea mielinei în formaţiuni ovoidale sau rotunde şi apare în fazele avansate. Afectarea fibrelor nemielinizate este mai precoce şi constă în degenerări axonale. În acelaşi timp capacitatea lor de regenerare (prin înmugurire) se menţine mai mult timp decât pentru fibrele mielinice.

Biopsia nervoasă oferă detalii foarte importante asupra leziunilor. Este invazivă şi pot apărea complicaţii, iar vindecarea este mai prelungită. Rezultatele pot fi îmbunătăţite prin asociere cu tehnici de biologie moleculară (histochimie, hibridare in situ, PCR cu transcripţie inversă, western blot) şi prin selectarea unor grupuri speciale de pacienţi (neuropatie precoce, variante rare de neuropatie).

Răspândirea neuropatiei în populaţia diabetică este largă. Variază totuşi în funcţie de criteriile de diagnostic, de multe ori diferite – în medie, cam 20% dintre pacienţii diabetici – dacă este luat în considerare doar examenul clinic atent. Există studii care arată o prevalenţă mai mare – DCCT: 50%, EURODIAB: 35%. Dacă se utilizează explorările electrofiziologice, neuropatia va fi evidenţiată la circa 80% dintre pacienţii diabetici.

Clasificarea neuropatiei diabetice propusă în 1994 la San Antonio împarte neuropatia în două clase: subclinică şi clinică:

- **Clasa I – Neuropatia subclinică**
  - *A. Teste de electrodiagnostic anormale*
    - Viteză de conducere nervoasă scăzută
    - Amplitudine scăzută a potenţialului evocat muscular sau nervos
  - *B. Testare cantitativă senzorială anormală*
    - Vibratorie / tactilă
    - Termală cald/rece
    - Altele.
  - *C. Teste ale funcţiei autonome anormale:*
    - Aritmie sinusală scăzută (rata variaţiei frecvenţei cardiace)
    - Funcţie sudomotorie scăzută
    - Latenţă pupilară crescută.
- **Clasa II – Neuropatia clinică**
  - **A. Neuropatia difuză**
    - Polineuropatie senzorială şi motorie simetrică distală
      - Neuropatia primitivă a fibrelor mici
      - Neuropatia primitivă a fibrelor mari
      - Neuropatia mixtă
    - Neuropatia autonomă
      - a. Funcţie pupilară anormală
      - b. Disfuncţie sudomotorie
      - c. Neuropatie autonomă genito-urinară
        - disfuncţie vezicală
        - disfuncţie sexuală
      - d. Neuropatia autonomă gastrointestinală
        - atonie gastrică
        - atonia vezicii biliare
        - diareea diabetică
        - neuropatia medularei adrenale – lipsa reacţiei la hipoglicemie
      - e. Neuropatia autonomă cardiovasculară
      - f. Hipoglicemia asimptomatică.
  - **B. Neuropatia focală**
    - Mononeuropatii
    - Mononeuropatia multiplex
    - Plexopatie
    - Radiculopatie
    - Neuropatia craniană.

Nu există o predispoziţie rasială pentru neuropatie. Sexul masculin pare a fi mai expus. Neuropatia poate apărea la orice vârstă, iar simptomatologia poate debuta în orice moment al evoluţiei acesteia. A fost observat faptul că pacienţii de peste 50 de ani au tablouri clinice mai complexe. Pe de altă parte, unii dintre diabetici sunt diagnosticaţi în urma apariţiei unei forme de neuropatie.

FORME CLINICE

Din punct de vedere clinic, polineuropatia distală simetrică reprezintă aproape jumătate din cazuri. Aproximativ un sfert dintre pacienţii diabetici prezintă neuropatii de compresiune (în principal sindrom de tunel carpian). În funcţie de manifestări, neuropatia poate fi încadrată în mai multe sindroame. Poate fi clasificată ca senzitivă/motorie/autonomă, simetrică/asimetrică, cronică/acută. A fost necesară o stadializare a neuropatiei – una dintre cele mai folosite a fost propusă de Dyck:

- **Stadiul „0“** (fără neuropatie): nici un simptom şi mai puţin de două anomalii la teste (incluzând funcţiile autonome);

- **Stadiul „I“** (neuropatie asimptomatică): nici un simptom, dar două sau mai multe anomalii la testarea funcţională;
- **Stadiul „II“** (neuropatie simptomatică): simptome de grad mic şi două sau mai multe anomalii funcţionale;
- **Stadiul „III“** (neuropatie invalidantă): simptome invalidante şi două sau mai multe anomalii funcţionale.

1. Neuropatia difuză

Cea mai frecventă formă de afectare neuropatică în diabet este neuropatia difuză. Afectarea diferitelor tipuri de fibre este inegală de cele mai multe ori, în clinică fiind descoperite proporţii diferite de afectare a fibrelor groase, subţiri, motorii sau a sistemului autonom.

Polineuropatia senzorială şi motorie distală are caracter cronic, afectând mai ales extremităţile membrelor. Fibrele periferice sunt afectate într-o manieră proporţională cu lungimea („neuropatie dependentă de lungime“). Cele mai lungi sunt lezate primele. Predomină disfuncţia senzitivă, manifestările variind de la forme dureroase (sub 50% din pacienţi) la forme cu hipo- sau anestezie. Cel mai frecvent acuzele sunt de tipul parestezziilor dureroase nocturne, care debutează la nivelul halucelui şi progresează ascendent (în şosetă). De obicei, atunci când sunt modificate reflexele rotuliene, simptomele senzitive debutează şi la membrele superioare (cu progresie „în mănuşă“). În stadii avansate pot fi afectate partea anterioară a trunchiului şi vertexul.

Afectarea izolată a fibrelor subţiri este mai puţin frecventă. Sunt lezate predominant fibrele senzitive cu diametru mic (A delta şi C). Acuzele constau în parestezii dureroase (arsură, înţepătură, strivire, durere surdă) cu intensitate crescută noaptea. Sensibilităţile termică şi dureroasă sunt afectate, dar reflexele osteotendinoase şi sensibilitatea proprioceptivă sunt păstrate.

Neuropatia fibrelor groase afectează în principal sensibilitatea profundă. Acuzele constau în ataxie, descărcări electrice sau senzaţie de căldură în jurul gleznelor şi piciorului. Reflexele osteotendinoase sunt absente, afectarea proprioceptivă este importantă, mersul cu ochii închişi fiind dificil datorită instabilităţii.

Manifestările motorii ale polineuropatiei diabetice apar ca urmare a pierderii axonilor motori. Deficitul motor nu este manifest, apărând o dată cu pierderea substanţială a forţei de contracţie a grupurilor musculare majore. Reinervarea asigură păstrarea funcţiei motorii pentru o vreme. Atrofiile debutează la muşchii mici ai piciorului, având caracter ascendent; există un gradient proximo-distal.

Atrofiile şi deficitul motor al muşchilor mici ai piciorului duc la alterări biomecanice, cu crearea de puncte de presiune şi ulterior de ulcere. Deficitul flexorilor dorsali ai piciorului precede pe cel al flexorilor plantari ceea ce iniţial poate fi evident doar în alergare, la urcat scări etc. La diabetici rezistenţa la contracţie izokinetică (dinamică) este mai mare decât la subiecţii sănătoşi, dar aceasta nu este suficientă pentru a compensa deficitul motor şi senzitiv.

Există unele variante speciale de afectare difuză.

Neuropatia senzitivă acută este o variantă rară a neuropatiilor senzitive distale. Durerea este mai severă decât la tipul cronic de polineuropatie. Debutul este brusc şi de cele mai multe ori rezoluţia este completă în 12 luni. Este frecvent asociată cu depresie, pierdere în greutate. Poate urma unei perioade de dezechilibru glicemic, dar poate fi şi consecutivă unei îmbunătăţiri bruşte a controlului glicemic („nevrită la insulină“). Simptomatologia constă în durere cu caracter de arsură, cu caracter acut, hiperestezie (nu tolerează pijamaua), parestezii dureroase, alodinie, tulburări de somn. Simptomatologia este mai accentuată noaptea.

Caşexia neuropată diabetică apare cel mai frecvent la bărbaţi vârstnici. Este şi ea asociată cu pierdere semnificativă în greutate, urmată de instalarea durerii severe la nivelul picioarelor (durere surdă sau junghi), mai accentuată în timpul nopţii.

Cealaltă formă importantă şi frecventă de neuropatie difuză este *neuropatia autonomă*.

Manifestările clinice ale neuropatiei autonome sunt prezentate în tabelul 1.

La fel ca şi pentru neuropatie în general, valorile raportate pentru prevalenţă sunt foarte variabile. În diferite studii diferă populaţia diabetică studiată (vârstă, sex, durata diabetului, controlul glicemic, tipul diabetului, înălţime, etc.) şi criteriile de diagnostic utilizate (simptome şi semne sau testarea funcţiilor autonome). Ziegler şi colaboratorii au evaluat prevalenţa neuropatiei autonome cardiace la 1171 pacienţi diabetici (647 cu DZ tip I şi 524 cu DZ tip II) recrutaţi aleatoriu din 21 de spitale. Studiul a arătat că 25,3% din diabeticii de tip I şi 34,3% dintre cei cu tip II au avut rezultate anormale la peste 3 din 6 teste de evaluare a sistemului nervos autonom (de exemplu, variabilitatea frecvenţei cardiace în repaus şi la manevra Valsalva).

Prezenţa neuropatiei autonome a putut fi corelată cu controlul glicemic prost, durata diabetului, vârsta, sexul feminin şi cu un indice de masă corporală mare.

Diagnosticarea şi clasificarea neuropatiei autonome ar trebui făcut în urma unei anamneze amănunţite care să pună în evidenţă simptomatologia unui examen clinic

Tabelul 1
Manifestări clinice ale neuropatiei autonome

Disfuncţii pupilare: scăderea diametrului pupilei adaptate la întuneric pupilă de tip Argyll-Robertson.
Disfuncţii neurovasculare: Intoleranţă pentru căldură, sudaţie gustativă, tegumente uscate, afectarea circulaţiei sanguine a pielii.
Disfuncţii cardiovasculare: tahicardie, intoleranţă pentru efort, denervare cardiacă, hipotensiune ortostatică.
Disfuncţii gastrointestinale: disfuncţie esofagiană, gastropareză diabetică, atonia vezicii biliare, diaree, constipaţie, incontinenţă fecală.
Disfuncţii urogenitale: disfuncţie erectilă, ejaculare retrogradă, cistopatie, vezică neurologică.
Disfuncţii metabolice şi hipotalamice: hipoglicemie asimptomatică, lipsa răspunsului la hipoglicemie, disfuncţie autonomă asociată cu hipoglicemia.

atent, a testărilor senzitive cantitative şi a testării funcţiilor autonome, şi după efectuarea de studii electrodiagnostice. Deşi sunt afectate simultan toate sistemele, leziunile pot fi mai importante la nivelul unuia dintre ele.

Anomaliile pupilare nu duc de obicei la un deficit funcţional semnificativ. Totuşi, poate fi afectată adaptarea la întuneric. Aspectul clinic este dominat de micşorarea diametrului pupilar de repaus, cu întârzierea sau absenţa reflexului fotomotor. Pupila tip Argyll-Robertson nu este foarte frecventă, dar se pretează la diagnostic diferenţial cu luesul, mai ales dacă este prezentă şi afectarea fibrelor lungi.

Disfuncţia sudomotorie poate îmbrăca mai multe forme. Destul de caracteristică este asocierea dintre hiperhidroza jumătăţii superioare a corpului şi anhidroza jumătăţii inferioare (cu implicaţii speciale la nivelul piciorului). De asemenea, unii pacienţi prezintă sudaţie gustativă (posibil ameliorată după aplicarea de glicopirolat).

Deficitul este postganglionar. Studierea poate fi făcută prin testarea transpiraţiei termoreglatoare, a răspunsurilor simpatice cutanate, ca şi prin testarea cantitativă a răspunsului axonal sudomotor (prin aplicarea unui stimul pe suprafaţa pielii în arii proximale ale nervului studiat poate fi evaluată distribuţia deficitului).

Disfuncţia urogenitală este una dintre cele mai zgomotoase afectări autonome diabetice. Poate afecta aparatul genital, ducând la disfuncţie erectilă (DE) şi ejaculare retrogradă, sau pe cel urinar, ducând la cistopatie, vezică neurogenă.

Disfuncţia erectilă are o etiologie multifactorială (neuropatie, afectare vasculară, metabolică, endocrină, dar şi prin medicaţia administrată). Se evaluează că ar apărea la 35-75% dintre diabetici. În diabet pot fi afectate sistemele simpatic şi parasimpatic, endoteliul, funcţia muşchiului neted. Neuropatia intervine în erecţie prin afectarea activării colinergice (la nivelul penisului acetilcolina declanşează eliberarea din endoteliu de monoxid de azot şi prostaciclină). Din punct de vedere clinic, instalarea este lentă şi treptată, iniţial cu pierderea parţială a rigidităţii şi ulterior cu lipsa completă a erecţiei. Nu există o diminuare a libidoului, şi se manifestă cu orice partener.

Se consideră că disfuncţia erectilă este un marker pentru prezenţa bolii vasculare generalizate.

Tratamentul DE trebuie să înceapă cu controlul glicemic bun, cu renunţarea la fumat şi alcool. Dacă există medicamente care favorizează DE (Tabelul 2), acestea trebuie întrerupte. Tratamentul poate fi oral (Sildenafil – Viagra, apomorfină, fentolamină), sau local, prin injectarea de substanţe (prostaciclină) sau dispozitive mecanice (aparate cu vacuum, proteze peniene).

Tabelul 2
Medicamente care favorizează DE

Antihipertensive	betablocante, diuretice tiazidice, rezerpină, spironolactonă, metildopa
Medicaţie cu acţiune la nivelul SNC	fenotiazine, haloperidol, antidepresive triciclice
Medicaţie cu acţiune la nivelul sistemului endocrin	estrogeni, antiandrogeni, antagonişti de gonadotrofine, spironolactonă, cimetidină, Metoclopramid, marijuana

Viagra (Sildenafil) este un inhibitor de GMP fosfodiesterază tip 5. Se administrează înaintea actului sexual şi acţiunea durează aproximativ 4 ore. Este contraindicat dacă pacientul este sub tratament cu nitraţi (poate da hipotensiune şi chiar evenimente cardiace fatale), dacă suferă de angină pectorală instabilă, insuficienţă cardiacă sau o boală hepatică severă.

Ejacularea retrogradă apare la 32% dintre bărbaţii diabetici datorită lipsei de coordonare între sfincterul vezical intern, care ar trebui să se închidă în timpul ejaculării, şi cel extern. Este cauzată de afectarea inervaţiei sfincteriene simpatice.

Disfuncţia sexuală feminină este caracterizată prin scăderea apetitului sexual, act sexual dureros datorită lubricaţiei inadecvate.

Cistopatia diabetică este datorată în primul rând afectării fibrelor care transportă informaţii de la vezică. Ca urmare a pierderii senzaţiei de plenitudine, micţiunile vor fi mai rare şi incomplete. Poate apărea incontinenţa prin preaplin.

Vezica neurologică poate avea ca manifestare retenţia urinară parţială sau completă, dar şi incontinenţa, sau micţiunile frecvente. Întrucât staza favorizează refluxul şi multiplicarea bacteriană, neuropatia autonomă urogenitală trebuie căutată la orice diabetic cu infecţii urinare recurente.

Pacienţii trebuie învăţaţi manevre care favorizează sau declanşează micţiunea, şi chiar cum să practice autocateterizarea. Medicaţia folosită include parasimpaticomimetice (Betanechol, 10mg de 4 ori/zi, minim 3 săptămâni) şi α1 blocante (Doxazosin, 1-2mg de 2-3 ori/zi). În caz de eşec se pot practica intervenţii chirurgicale asupra colului.

Neuropatia gastrointestinală poate afecta tot tubul digestiv. Nu este rară, dar de cele mai multe ori nu este diagnosticată şi tratată ca atare. Se poate manifesta prin disfagie, durere abdominală, greaţă, vomă, malabsorbţie, incontinenţă fecală, diaree sau constipaţie. Pare a fi mai frecventă la pacienţii cu durată mare a bolii şi control glicemic nesatisfăcător.

Disfuncţia esofagiană este caracterizată de anomalii ale motilităţii şi scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior. Creşte riscul de reflux gastroesofagian.

Gastropatia diabetică apare la 25% dintre diabetici. Manifestările includ aritmii, accelerarea sau scăderea frecvenţei contracţiilor (disritmii), hipomotilitate, spasm piloric. Anomaliile organice care pot apărea sunt gastropareza, dilatarea antrală, obstrucţia.

Contracţiile gastrice sunt controlate de un pacemaker aflat sub control vagal. Evacuarea lichidelor este controlată de fundus şi depinde de volumul conţinutului gastric. Dacă funcţia vagală este afectată, porţiunea proximală a stomacului este mai puţin relaxată, şi evacuarea lichidelor poate fi accelerată. Evacuarea solidelor este influenţată de contracţiile puternice ale antrului. Aceste contracţii sfărâmă şi amestecă alimentele solide în particule cu diametrul

sub 1 mm, care trec în duoden. Contracţiile gastrice de fază III (ale complexului motor migrator) sunt frecvent absente la diabetici, scăzând eficienţa mărunţirii antrale a alimentelor şi eventual ducând la retenţie gastrică.

Anomaliile de integrare a funcţiei motorii a stomacului şi duodenului pot rezulta din tulburarea funcţiei receptoare a acestuia (complianţei). Spasmul piloric poate fi consecinţa tulburărilor de contractilitate, care duc la un obstacol funcţional în calea golirii gastrice. Hiperglicemia în sine ar putea duce la întârzierea golirii gastrice atât la diabetici, cât şi la normali (hiperglicemia acută poate declanşa tahigastrie şi suprima contracţiile antrale). Prezenţa resturilor alimentare în interiorul stomacului după 8-12 ore fără aport şi în lipsa obstrucţiei înseamnă gastropareză. Simptome şi semne: saţietate precoce, greaţă, vomă, balonare abdominală, anorexie. Episoadele de greaţă şi vomă pot dura de la câteva zile până la câteva luni şi survin ciclic.

Chiar dacă simptomatologia este discretă, gastropareza interferează cu penetrarea nutrienţilor în intestinul subţire, perturbând relaţia dintre absorbţia glucozei şi administrarea insulinei. Consecinţa este o variabilitate mare a valorilor glicemice, cu episoade neaşteptate de hipoglicemie postprandială şi aspect de diabet dezechilibrat, cauzând dificultăţi în realizarea unui echilibru glicemic convenabil.

Tratamentul gastropatiei diabetice include în primul rând obţinerea unui control glicemic bun. Managementul gastroparezei trebuie să includă: mese mici repetate, reducerea cantităţii de grăsime (sub 40mg/zi), dietă săracă în fibre (evită formarea de bezoari), medicaţie gastrokinetică. De asemenea, trebuie oprite tratamentele cu opioide, antidepresive triciclice, anticolinergice, antagonişti de calciu. Până la depăşirea crizei ar putea fi necesară administrarea intravenoasă de fluide, electroliţi şi stimulante ale peristaltismului, dietă bazată pe lichide.

Medicaţia care poate fi utilă este prezentată în tabelul 3.

Diareea de cauză diabetică este evidentă la 20% dintre diabetici, mai ales la cei cunoscuţi cu neuropatie autonomă. La apariţia diareei contribuie staza conţinutului intestinal cu multiplicare bacteriană exagerată, şi accelerarea tranzitului intestinal (prin acizi biliari, malabsorbţie şi diminuarea secreţiilor pancreatice exocrine). Diareea asociată cu diabetul poate apărea brusc, exploziv, paroxistic. Incontinenţa fecală se poate asocia cu diaree diabetică severă sau poate constitui o tulburare separată a funcţiei anorectale. Diabeticii incontinenţi au o tensiune bazală a sfincterului scăzută, ceea ce sugerează funcţionarea anormală a sfincterelor intern şi extern.

Severitatea şi evoluţia intermitentă fac dificil de tratat diareea diabeticului. Terapia iniţială trebuie să urmărească corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice şi nutritive. Tratamentul trebuie direcţionat în funcţie de cauza diareei. Multiplicarea bacteriană excesivă are ca tratament un antibiotic cu spectru larg (doxiciclină şi metronidazol). În cazul retenţiei de bilă (care este extrem de iritantă pentru intestin) chelarea sărurilor biliare cu 4 g de colestiramină administrată oral poate fi utilă. Agenţii antidiareici (loperamide şi difenoxilat) reduc numărul de scaune, dar este posibilă apariţia megacolonului toxic. Clonidina poate ameliora diareea, dar poate cauza hipotensiune ortostatică. Octreotidul inhibă eliberarea peptidelor endocrine gastroenteropancreatice.

Constipaţia este cea mai frecventă complicaţie intestinală, afectând aproximativ 25% dintre diabetici. Constipaţia severă poate fi complicată de ulceraţie, perforaţie. Schimbările rapide de tranzit intestinal necesită evaluare pentru excluderea neoplasmului şi stricturilor.

Evaluarea constipaţiei include manometrie anorectală pentru evaluarea reflexelor inhibitorii anale şi rectale – face diferenţierea între hipomotilitatea colonică şi disfuncţia rectosigmoidiană. Evaluarea timpului de tranzit colonic (pe segmente) poate fi utilă.

Tratamentul constipaţiei trebuie început cu sublinierea importanţei exerciţiului fizic regulat, menţinerii unei hidratări adecvate şi a consumului de fibre. Mulţi dintre

Tabelul 3
Medicaţie utilă în tratamentul gastropatiei diabetice

Substanţa	Doza	Efecte secundare
Metoclopramid Antagonist D2	10mg, cu 30-60 minute înainte de mese şi culcare	Galactoree, simptome extrapiramidale
Domperidon Antagonist D2	12-20 mg, cu 30-60 min înainte de mese	Galactoree
Eritromicină Antagonist pe receptorii motilinei	250 mg, cu 30 min înainte de mese	Crampe abdominale, greaţă, diaree, rash
Levosulpide (antagonist D2)	25 mg, de 3 ori/zi	Galactoree

Tabelul 4
Medicaţie utilizată în tratamentul diareei diabetice

Medicament	Doza	Efecte secundare
Metronidazol Antibiotic cu spectru larg	250mg, de 3 ori/zi, minim 3 săptămâni	
Colestiramina Chelator al acizilor biliari	4 g, de 1-6 ori/zi	
Clonidina Agonist α_2 adrenergic	0,1 mg, de 2-3 ori/zi	Hipotensiune ortostatică
Octreotid Analog de somatostatină	50mg, de 3 ori/zi	Agravează malabsorbţia nutrienţilor (la doze mari)

pacienţii cu constipaţie răspund la dietă cu fibre solubile suplimentată zilnic cu un coloid hidrofil. Dacă nu, pot fi utile sorbitolul şi lactuloza. La pacienţii cu simptomatologie mai severă pot fi necesare intermitent laxativele saline sau osmotice.

Neuropatia autonomă cardiovasculară (NAC) este caracterizată de variabilitatea redusă a frecvenţei cardiace (frecvenţă cardiacă fixă), frecvenţă cardiacă de repaus ridicată (90-100/min, cu creşteri ocazionale până la 130/min), hipotensiune ortostatică (scăderea TA sistolice cu peste 30 mmHg), ritmicitate circadiană redusă a frecvenţei cardiace şi tensiunii arteriale. Răspunsul hormonal reglator la ortostaţiune şi exerciţiu fizic este anormal. De asemenea, pacienţii cu NAC au predispoziţie pentru moarte subită, prevalenţă crescută a ischemiei miocardice silenţioase /infarctului miocardic mut şi mortalitate crescută comparativ cu alte categorii de diabetici.

Prin metode de laborator au fost puşi în evidenţă anticorpi împotriva ţesuturilor sistemului autonom (nerv vag, ganglioni simpatici), hipersensibilitate de denervare la agonişti α şi β adrenergici (consecinţa degenerării nervilor simpatici), diminuarea inervaţiei cardiace adrenergice (analogi: MIBG, PET), umplere ventriculară stângă/fracţie de ejecţie reduse, prelungirea intervalului QT; creşterea dispersiei QT.

În studiul Oxford Community Diabetes (1989), 20,9% dintre diabeticii tip I şi 5,8% dintre cei cu tip II au avut rezultate anormale la mai mult de 1 din 3 testări ale sistemului autonom. În studiul Eurodiab IDDM (1994), 19,3% din subiecţi au avut VFC anormală, 5,9% hipotensiune ortostatică. Din 130 de diabetici nou diagnosticaţi cu DZ tip I 7,7% aveau NAC definită şi 9,2% probabilă.

Hipotensiunea ortostatică se manifestă ca slăbiciune, senzaţie de leşin, ameţeală, tulburări de vedere, sincopă, putând fi confundată cu hipoglicemia. Este agravată de vasodilatatoare, diuretice, fenotiazine, antidepresive triciclice, insulină. Majoritatea pacienţilor au răspuns adrenergic scăzut la ortostaţiune (hipotensiune ortostatică hipoadrenergică), fiind prezentă neuropatia autonomă vasculară.

Scăderea toleranţei de efort (a efortului maxim tolerabil şi a consumului maxim de oxigen) se manifestă prin diminuarea răspunsului frecvenţei cardiace, tensiunii arteriale, volumului-bătaie, a rezistenţei vasculare hepatosplenice. Severitatea NAC este invers proporţională cu creşterea frecvenţei cardiace la efort.

Insuficienţa ventriculară stângă – ecocardiografic este pusă în evidenţă reducerea umplerii diastolice. Se asociază cu fibroza miocardică şi modificări microangiopatice şi metabolice.

Ischemia şi infarctul miocardic silenţios – în studiul Framingham rata infarctului miocardic nerecunoscut a fost de 22% la nediabetici şi de 39% la diabetici. National Registry of Myocardial Infaction 2 (NRMI 2) arată că din 434 877 de pacienţi cu IMA, 33% nu au acuzat durere toracică (diabeticii reprezentau 25,4% din pacienţii cu durere toracică şi 32,6% dintre cei fără). Au fost sugerate ca mecanisme dezechilibrul vago-simpatic, fibrinoliza anormală, anomaliile hemostazei. La diabetici a fost demonstrat un prag mai ridicat de percepţie anginoasă (durata dintre instalarea unei subdenivelări de 0,1 mV a ST şi debutul anginei pectorale).

La diabeticii asimptomatici NAC este un factor predictiv mai bun decât ischemia silenţioasă pentru evenimente cardiace majore.

Pentru diagnosticarea NAC poate fi folosită testarea reflexelor cardiace autonome (uşor de realizat şi foarte utilă clinic), dar şi proceduri mai sofisticate. Analiza spectrală a variaţiei ritmului cardiac furnizează diverşi indicatori calculaţi pe baza analizei statistice a intervalului R-R (analiza timpilor) sau pe baza analizei spectrale (analiza frecvenţelor) a unui număr de intervale R-R. Furnizează informaţii asupra amplitudinii fluctuaţiilor frecvenţei cardiace prezente la diferite frecvenţe oscilatorii. Au fost identificate trei mari componente. Fluctuaţiile frecvenţei cardiace cu frecvenţă foarte joasă sunt considerate ca fiind legate de sistemul simpatic, cele cu frecvenţă joasă sunt sub control simpatic cu modulare vagală, în timp ce acelea cu frecvenţă mare sunt sub control parasimpatic. În mod normal, în timpul zilei predomină componenta cu frecvenţă joasă, iar în timpul nopţii apare o creştere a componentei cu frecvenţă înaltă, ducând la scăderea raportului frecvenţe joase/frecvenţe înalte. Diabeticii prezintă afectarea valorilor absolute ale ambelor tipuri de oscilaţii. Cel mai precoce semn este turtirea componentei cu frecvenţă înaltă, care reprezintă activitatea vagală, ducând la predominanţa relativă a simpaticului în timpul nopţii. Ritmul circadian anormal al variaţiei tensiunii arteriale este similar cu cel al frecvenţei cardiace.

Tratamentul cauzal este probabil cel mai util, dat fiind că studiile în care a fost utilizat controlul glicemic intensificat au demonstrat că evoluţia poate fi oprită în timpul perioadelor lungi (peste 2 ani) de glicemie cu valori aproape normale.

A fost demonstrată eficienţa acidului α lipoic 800mg/zi pentru 4 luni (studiul DEKAN) şi a IEC (Quinapril) după 6 luni de tratament. Tolrestatul a avut efecte favorabile, dar a fost retras de pe piaţă din cauza hepatotoxicităţii. Tratamentul cu Epalrestat 150 mg/zi a avut efecte favorabile asupra intervalului R-R în repaus după 3 ani de tratament.

Hipotensiunea ortostatică poate fi evitată prin manevre mecanice de creştere a întoarcerii venoase (bandaj elastic de la metatarsiene la rebordul costal), manevre fizice simple (încrucişarea picioarelor, squatting) sau exerciţii fizice blânde, practicate cu grijă (65% din capacitatea de efort, 12 săptămâni). Creşterea aportului de sare (2-6 g/zi) şi un orar adecvat al administrărilor de insulină (când se constată faptul că agravează hipotensiunea ortostatică) pot fi utile. Tratamentul medicamentos utilizează eritropoetină, midodrină (agonist α1 adrenergic, care produce constricţia arteriolelor şi vaselor de capacitanţă, câte 2,5-10mg/zi) sau fludrocortizon 0,1-0,3 mg/zi (creşte conţinutul vascular lichidian, creşte numărul de α receptori).

Disfuncţia metabolică ia forma hipoglicemiei neconştientizate şi a absenţei răspunsului contrareglator de-

clanşat de hipoglicemie la subiecţii sănătoşi. La persoanele normale hipoglicemia declanşează un răspuns parasimpatic asimptomatic (brahicardie şi uşoară hipotensiune), urmat de un răspuns simpatic cu secreţie de glucagon şi adrenalină (pe termen lung secreţie de hormon somatotrop şi de cortizol). Eliberarea de catecolamine alertează pacientul în timpul acestei faze.

Ineficienţa contrareglării glicemice este atestată de lipsa secreţiei de glucagon şi catecolamine la hipoglicemia indusă de o doză standard de insulină. Eliberarea de glucagon este afectată la diabeticii cu durată de 1-5 ani, iar după 14-15 ani de diabet glucagonul eliberat este aproape nedetectabil. Eliberarea de glucagon nu apare la cei cu neuropatie autonomă.

La pacienţii cu tratament intensiv cu insulină, o dată cu episoadele hipoglicemice repetate, poate apărea un sindrom de insuficienţă autonomă hipoglicemică, cu lipsa reacţiilor de contrareglare la hipoglicemie.

Disfuncţia neurovasculară tegumentară duce la alterarea fluxului sanguin cutanat. Acesta este sub controlul sistemului nervos autonom. Pielea glabră conţine un număr mare de şunturi arterio-venoase, având rol în termoreglare. Pielea păroasă are un număr mai mic de şunturi, iar fluxul sanguin are în primul rând rol nutritiv. şunturile arteriovenoase sunt menţinute contractate de tonusul simpatic. Diminuarea acestuia duce la devierea sângelui din piele. Şunturile arteriovenoase deschise asociază leziunilor cutanate ischemice cu un conţinut venular crescut de oxigen şi puls periferic prezent. În diabet, controlul contracţiilor arteriolelor şi arterelor mici este afectat, cu modificarea răspunsului la testele presoare. Acest defect este asociat cu o reducere a amplitudinii vasomotricităţii şi este asemănător unei îmbătrâniri premature. Testele presorii pot fi împărţite în dependente de SNC (răspuns orientat, calcul mintal) şi dependente de axonul simpatic distal (strângerea mâinii, răspuns presor la rece). Testul strângerii de mână constă în contracţia cu intensitate 40% din cea maximală, care duce la un răspuns bifazic la nivelul celuilalt membru superior. Iniţial apare o scădere cu 40-50% a fluxului sanguin bazal (20-30 secunde), iar apoi dilataţie, cu revenire la nivelurile de obicei suprabazale. Testul expunerii la rece constă în imersia mâinii controlaterale în apă cu gheaţă, şi duce la o reducere cu 50-60% a fluxului sanguin cutanat. La unii indivizi răspunsul este bifazic după expunere prelungită (30 secunde). Predomină componenta periferică, dar durerea poate genera un răspuns mediat central.

La nivelul pielii păroase, defectul funcţional precede instalarea neuropatiei. Clinic se evidenţiază piele uscată, apariţia de fisuri, discontinuităţi tegumentare – porţi de intrare pentru infecţie. Măsurarea fluxului sanguin microvascular cutanat poate fi făcută prin debitmetrie Doppler cu laser în condiţii bazale şi de stimulare.

Neuropatia diabetică autonomă se asociază cu frecvenţă crescută a infarctului miocardic (inclusiv infarct miocardic silenţios), cu aritmii cardiace, ulceraţii, cangrenă, amputaţii, nefropatie, disfuncţie erectilă. Rata mortalităţii în 5-10 ani de la diagnosticarea neuropatiei autonome se situează între 25 şi 50%, fiind de trei ori mai mare decât la diabeticii fără afectarea sistemului autonom.

Diagnosticul diferenţial al neuropatiei autonome diabetice se face cu hipotensiunea ortostatică idiopatică, sindromul Shy-Drager (hipotensiune ortostatică / semne de parkinsonism cu semne piramido-cerebeloase, incluzând tremor, rigiditate, hiperreflexie, ataxie, disfuncţie urinară şi intestinală), panhipopituitarism (pierderea caracterelor sexuale secundare, amenoree/atrofie testiculară, hipotiroidie, hipoadrenalism – oboseală, hipotensiune, scăderea rezistenţei la stress şi la infecţii), feocromocitom (tumoare secretantă de catecolamine; clinic prezintă hipertensiune arterială paroxistică sau cronică, tahicardie, hipotensiune posturală, tahipnee, piele umedă şi rece, transpiraţii, cefalee, palpitaţii, greaţă, vomă, durere epigastrică, tulburări vizuale, dispnee, parestezii, constipaţie, anxietate), hipovolemie datorată controlului glicemic inadecvat sau diureticelor, administrarea unei medicaţii cu efecte secundare (insulină, vasodilatatoare, blocante simpatice), hipotensiune ortostatică datorată neuropatiei alcooloce, insuficienţă cardiacă congestivă, alte cauze de diaree, constipaţie şi disfuncţii gastrointestinale, alte cauze de edem al piciorului**,** pupila tip Argyll-Robertson în cadrul luesului.

2. Neuropatii focale

Neuropatiile asimetrice sunt de obicei acute sau subacute şi au o evoluţie monofazică. Unele dintre neuropatiile asimetrice sunt asociate cu angeita şi ischemia inflamatorie. Neuropatiile asimetrice se corelează mai puţin cu variabilitatea hiperglicemiei decât cele simetrice.

Mononeuropatiile craniene acute afectează în special nervii oculomotori (în ordinea frecvenţei III, VI şi IV), facial, optic (neuropatie ischemică optică anterioară).

Înainte de diagnosticul unei neuropatii craniene diabetice trebuie eliminată patologia intracraniană (anevrism de comunicantă posterioară, tumori).

Oftalmoplegia diabetică este rară (0,8% la diabeticii sub 45 de ani şi 2,1% din cei peste 45 ani), atât la pacienţi insulinodependenţi cât şi insulino independenţi. Instalarea este rapidă (1-2 zile). Diplopia este frecvent precedată de durere supra- sau retroorbitală (pare a fi datorată afectării trigemenului în sinusul cavernos), care dispare ulterior.

Cel mai frecvent constă într-o paralizie izolată, dureroasă, a oculomotorului comun, fără afectarea funcţiei pupilare (leziunea este centrofasciculară, iar fibrele pupilomotorii sunt situate periferic). Frevent afectează doar unul sau doi dintre muşchii extrinseci (este parţială). Evoluţia este favorabilă, cu remisiune în 2-3 luni.

Neuropatia facială se prezintă cu deficit motor în teritoriul nervului VII (de obicei nu afectează percepţia gustativă). Poate fi recurentă sau bilaterală. Se remite spontan în 3-6 luni.

Neuropatia optică ischemică acută debutează cu pierdere bruscă a vederii sau defecte de câmp vizual (cel mai frecvent inferior altitudinal). Discul optic este palid, proeminent; apar hemoragii în flacără.

Neuropatiile focale la nivelul extremităţilor pot fi cauzate de compresia nervului la trecerea sa prin punctele

de presiune obişnuite, sau prin ischemie (ulterior infarct) nervoasă.

Leziunile prin compresie sau încarcerare se produc în aceleaşi locaţii ca şi la persoanele nediabetice. Frecvent afectează nervul median la nivelul pumnului (sindrom de tunel carpian), nervul cubital la cot, nervul sciatic popliteu extern la capul peroneului. Poate fi necesară decompresia chirurgicală.

Neuropatia cauzată de infarct este asociată cu durere, deficit senzitiv şi motor în teritoriul nervului afectat. Mai mulţi nervi pot fi afectaţi la întâmplare, unul după altul (mononevrita multiplex).

Poliradiculopatia diabetică afectează una sau mai multe rădăcini contigue. Include neuropatia toracoabdominală şi radiculoplexopatia lombosacrată. Apare cel mai frecvent la bărbaţi cu vârsta peste 50 de ani cu diabet de tip II şi control glicemic prost. Se asociază frecvent cu scăderea greutăţii.

Neuropatia diabetică proximală a membrelor inferioare a fost descrisă iniţial de Bruns, în 1890. Alte denumiri folosite sunt „mielopatie diabetică" (sd. Bruhn-Garland), „neuropatie diabetică proximală asimetrică", „plexopatie lombosacrată", „neuropatie diabetică femurală", „neuropatie femurosciatică".

Debutul poate fi acut sau subacut, dar este unilateral. Ulterior se poate extinde şi la celălalt membru. Evoluţia este progresivă timp de câteva săptămâni sau luni, pentru ca apoi să se stabilizeze.

Se prezintă ca durere de intensitate variabilă (frecvent severă), care se extinde spre faţa anterioară a coapselor. Ulterior durerea diminuă. Rar se asociază parestezii, mai accentuate noaptea. După câteva zile/săptămâni se instalează deficit motor proximal al membrului inferior, care poate evolua până la atrofie severă. Apare dificultate la mers şi la urcat scări fiind datorată deficitului motor al psoasului şi cvadricepsului. Reflexul rotulian este diminuat sau abolit. Reflexul achilian poate fi diminuat.

Neuropatia toracoabdominală are ca denumiri alternative „neuropatia toracolombară", „radiculopatia toracoabdominală", „radiculopatia toracică", „neuropatia truncală".

Debutul este de obicei unilateral. Acuză durere abdominală şi/sau la nivelul pieptului, în teritoriul de distribuţie a rădăcinilor toracice şi/sau lombare înalte. Durerea are caracter de arsură, înjunghiere, sfâşiere, în centură. Este mai intensă pe timpul nopţii. Poate apărea hipersensibilitate tactilă (contactul cu hainele este neplăcut).

Deficitul senzitiv are distribuţie radiculară. Este mai accentuat în teritoriul distal al nervilor intercostali. Deficitul motor se manifestă prin proeminenţa abdomenului, sau prin diminuarea forţei de contracţie a cvadricepsului în afectarea L3-L4.

Simptomele se pot extinde cranial, caudal sau contralateral. Frecvent este asociată şi o formă de neuropatie diabetică simetrică.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte afectări metabolice (amiloidoză, uremie, mixedem) sau toxice (alcool, medicaţie citotoxică – Vincristină, Cisplatin, izoniazidă, nitrofurantoin), cu malignităţi (carcinom bronşic, limfom), cu deficienţe nutriţionale (vitamina B12, B6, tiamină). Pot fi incluse afectările nervoase de cauză inflamatorie/infecţioasă (sindrom Guillain-Barré, lepră, neuropatie cronică demielinizantă), boli familiale (boala Charcot-Marie-Tooth, neuropatii senzitive ereditare), dar şi afecţiuni ca poliartrită, paraproteinemii monoclonale, sarcoidoza. Neuropatia diabetică a fibrelor groase trebuie deosebită de cea cauzată de tumori medulare, deficit de vitamină B12. Forme asemănătoare de neuropatie toracoabdominală pot fi date de Herpes zoster, tumori spinale, infarct miocardic, colecistită acută, apendicită acută, diverticulită. Radiculoplexopatia lombosacrată trebuie diferenţiată de afectare discală, tumori medulare, infiltraţie malignă a rădăcinilor, neuropatii inflamatorii.

Testarea screening pentru polineuropatia senzitivă distală trebuie să includă cel puţin un control anual, în care să fie făcut istoricul detaliat al simptomatologiei, inspecţia picioarelor şi un test simplu de sensibilitate – cu un vârf ascuţit pentru durere, tampon de vată pentru tactul fin, diapazon de 128 Hz pentru percepţia vibraţiilor la nivelul halucelui, monofilament de 10g pentru perceperea presiunii.

Electrofiziologia investighează abilitatea nervilor şi muşchilor de a reacţiona la un stimul electric. Sunt investigaţi mai frecvent nervii sciatic popliteu intern şi extern , median şi cubital. Parametrii evaluaţi sunt latenţa, amplitudinea, viteza conducerii.

Testarea electrofiziologică a nervilor periferici oferă atestarea şi cuantificarea leziunilor, care pot fi corelate cu examenul anatomopatologic şi manifestările clinice.

Studiile de conducere nervoasă senzitivă evaluează în primul rând funcţia fibrelor groase, nu şi pe a celor subţiri. Majoritatea pacienţilor prezintă asociat disfuncţii ale ambelor tipuri de fibre. Conducerea motorie poate fi evaluată prin amplitudinea potenţialului de acţiune muscular compus sau prin VCM. Testele de conducere anormale pot precede apariţia simptomatologiei. Primele modificări apar în nervii senzitivi (sural, peroneal superficial, median). Potenţialele de acţiune senzitive pun în evidenţă răspunsuri cu amplitudine redusă, neformate sau chiar absenţa acestora, şi viteze de conducere senzitive crescute. Răspunsurile târzii (unda F, reflexul H) sunt prelungite sau absente. Aceste modificări reflectă degenerarea axonală.

Examinarea electromiografică este utilă doar la anumite cazuri, şi nu este folosită de rutină: EMG muşchilor distali ai extremităţilor inferioare aduce argumente pentru denervare (unde pozitive ascuţite şi fibrilaţii). Modificările caracteristice reinervării (potenţiale motorii de amplitudine mare, durată crescută şi polifazice) reflectă caracterul cronic. Anomaliile bilaterale la examinarea muşchilor spinali (descărcări spontane) semnifică poliradiculopatie.

Testarea senzitivă cantitativă oferă valori cuantificate, care pot fi utilizate la urmărirea în timp. Pragul sensibilităţii vibratorii poate fi apreciat cu o multitudine de instrumente – neurotensiometru, vibratron – fiecare având proceduri diferite de examinare dar rezultate compatibile. Pragul sensibilităţii termale poate fi testat de asemenea

cu diferite aparate, dar varianţa acestuia este foarte mare, şi, în consecinţă, relevanţa clinică destul de mică.

TRATAMENT

Controlul glicemiei este cel mai eficient tratament pe termen lung. Controlul glicemic strict a redus riscul de neuropatie cu 60% în 5 ani în cadrul studiului DCCT.

Alte variante terapeutice care ar putea influenţa evoluţia naturală a neuropatiei sunt inhibitorii de aldozoreductază – alrestatin, sorbinil, tolrestat – care blochează calea poliol. Aceştia par să încetinească evoluţia neuropatiei. Acidul alfa lipoic are efect favorabil cert asupra simptomatologiei şi este posibil să aibă efect benefic asupra evoluţiei neuropatiei autonome. Efectul favorabil al acidul gama linolenic asupra evoluţiei clinice şi testelor electrofiziologice a fost confirmat de câteva studii.

Variantele clasice de terapie medicamentoasă folosesc mai multe clase de droguri, având ca viză principală terapia durerii şi a tulburărilor de sensibilitate (parestezii, disestezie, sindromul picioarelor neliniştite).

Antidepresivele triciclice au constituit medicaţia de primă linie pentru tratamentul disesteziei şi durerii. Au efecte anticolinergice centrale şi periferice, efecte sedative şi efecte antidepresive. Blochează recaptarea noradrenalinei şi serotoninei. Printre preparatele folosite sunt Amitriptilina (Elavil) şi Nortriptilina (Pamelor, Aventyl HCI), 25-150 mg/zi, de obicei seara. Efectele secundare sunt în special de tip anticolinergic (gură uscată), efecte cardiovasculare importante. Pot fi folosite în asociere cu sedative majore în cazurile care nu răspund la monoterapie.

Anticonvulsivantele asigură controlul spasmelor musculare severe, sedare în nevralgii, au efecte centrale asupra modulării durerii. Gabapentinul (Neurontin) 900-3600 mg/zi pare să aibă profil de siguranţă superior triciclicelor şi tinde să devină medicaţie de prima linie. Carbamezepina (până la 800 mg/zi) (Tegretol, Carbatrol, Epitol) dă frecvent efecte secundare. Utilitatea a fost demonstrată de un singur studiu. Fenitoin (Dilantin) ar putea stabiliza membrana neuronală şi avea efect asupra durerii prin creşterea efluxului sau scăderea influxului de sodiu. Deşi este destul de folosit, nu are indicaţie certă. Lamotrigina (Lamictal) (50-400 mg/zi) inhibă eliberarea de glutamat şi canalele de sodiu voltaj-dependente, stabilizând membrana neuronală. Topiramatul ar putea fi util în terapia durerii neuropatice; are ca efect secundar scăderea în greutate.

Alte substanţe: Mexiletinul este un antiaritmic. Doza uzuală pentru neuropatie (450 mg/zi) nu este asociată cu efecte secundare, dar se recomandă monitorizarea ECG. Tramadolul 50-200 mg/zi este un analgetic neopioid cu acţiune centrală opioid-like; durerea diminuă după tratament de 6 luni; efecte secundare – greaţă, constipaţie, cefalee.

Analgetice: AINS – pot fi eficiente la pacienţi cu acuze dureroase moderate (Sulindac 200mg´2/zi sau Ibuprofen 600mg´4/zi, sau inhibitori de COCS-2). Capsaicina (Dolorac, Capsin, Zostrix) sub formă de creme care se aplică local scade sensibilitatea la durere prin depleţia şi prevenirea reacumulării substanţei P în neuronii senzitivi periferici. Lidocaina (Anestacon, Dermaflex gel, Dilocaine) în administrare topică pare a fi utilă. Opioidele (morfina 30mg/75kg) au ca efect secundar constipaţia.

Antihiperalgice – Dextromethorphan (60 mg p.o.) este un antagonist NMDA. Experienţa clinică este limitată. Printre efectele secundare se numără sedarea.

Alte abordări terapeutice ar putea fi acupunctura, care este eficientă, fără efecte secundare. PENS (Stimularea nervoasă electrică percutană) combină avantajele TENS (stimulare nervoasă electrică transcutană) cu ale acupuncturii. Constă în stimularea terminaţiilor nervoase periferice cu electrozi tip ac. Stimularea electrică a măduvei este invazivă şi scumpă. Poate fi totuşi utilă la unii pacienţi cu durere neuropatică severă.

PICIORUL DIABETIC

Apariţia modificărilor reunite sub denumirea de „picior diabetic“ este consecinţa grupării şi potenţării reciproce a neuropatiei diabetice cu alte tulburări trofice şi vasculare, la care se poate adăuga infecţia.

Un sfert dintre diabetici dezvoltă de-a lungul evoluţiei ulceraţii sau leziuni ale piciorului care necesită spitalizare. Aproximativ 40-60% din amputaţiile nontraumatice aparţin diabeticilor, iar 85% dintre acestea au fost precedate de ulceraţii. Cel puţin 30-50% din amputaţi au şanse ca procedura să fie repetată la membrul opus în următorii 1-3 ani.

Ulceraţiile şi modificările artropatice de la nivelul piciorului sunt rezultatul suprasolicitării structurilor acestuia şi a deficitului mecanismelor adaptative şi de răspuns la agresiune. Depăşirea resurselor vasculare, de apărare, sau control (de exemplu control postural) împreună cu lipsa de conştientizare a leziunilor/anomaliilor duc la accentuarea rapidă a leziunilor. Neuropatia simetrică distală senzitivo-motorie şi autonomă reprezintă cel mai cunoscut factor de risc asociat cu plăgi ale piciorului. Riscul apare din pierderea sensibilităţii asociată cu deformările caracteristice cauzate de neuropatia motorie şi cu alterările microcirculaţiei din cadrul neuropatiei autonome.

Printre factorii de agresiune intrinseci se numără proeminenţele osoase, deformările articulare, alterarea proprietăţilor tisulare, articulaţii neuro-osteoartropatice, mobilitatea articulară redusă, calusul.

Anomaliile produse de neuropatia motorie constau în dezvoltarea unor zone anormale de presiune la nivelul piciorului, pierderea tonusului muscular, atrofie progresivă a muşchilor piciorului, alterarea echilibrului între flexori şi extensori, apariţia degetelor în ciocan (gheară) şi proeminenţa capetelor metatarsienelor.

Tulburările sensibilităţii au o evoluţie cronică, cu semne „pozitive“ (furnicături, parestezii, disestezie) şi semne „negative“ (hipoestezie tactilă, reducerea pragului proprioceptor, compromiterea percepţiei de rece şi cald). Lipsa de protecţie împotriva factorilor externi (înlăturarea obiectelor străine din încălţăminte), lipsa de percepţie a factorilor agresivi la mersul cu picioarele goale (nisipul fierbinte), senzaţia de confort chiar cu încălţăminte

nepotrivită (prin formă sau mărime) sunt factori care contribuie la apariţia piciorului diabetic.

Deficitul autonom produce reducerea tonusului vasoconstrictor, cu vasodilataţie. şunturile arteriovenoase se deschid şi circulaţia tegumentară creşte, producând în acelaşi timp ischemie. Microcirculaţia reacţionează ineficient la stimulii cu potenţial patogenic. Răspunsul vasodilatator la stimuli mecanici sau termici este extrem de redus, nepermiţând un aflux sanguin corespunzător necesarului momentan. Tot prin deficit autonom apar tulburările de sudoraţie, cu piele subţire, uscată şi crăpată la nivelul picioarelor.

Modificările osteoartropatice sunt rezultatul deficitului senzitivo-motor, şi cuprind reducerea mobilităţii articulare, deformarea piciorului, alterarea biomecanicii mersului.

Prezentarea clinică cuprinde atrofia muşchilor interosoşi, deformarea structurilor piciorului (degete în gheară, inflamaţia şi edemul bursei de la baza halucelui, cu îngroşarea pielii), degete în ciocan, accentuarea boltei plantare, capete metatarsiene proeminente), piele uscată cu tendinţă la crăpături, dilataţii venoase la nivelul piciorului. Ulcerele neuropate sunt caracterizate de hiperkeratoză, margini neregulate, absenţa durerii, localizare mai frecventă la nivelul capului metatarsienelor. În faza acută piciorul este edematiat, dureros, roşu, greu de diferenţiat de osteomielită, care are un tablou clinic şi radiologic asemănător.

Insuficienţa arterială este caracterizată de prezenţa a numeroase semne şi simptome: ischemia şi claudicaţia intermitentă (durere în timpul mersului, şi mai târziu durere chiar şi în repaus), piele rece, uscată, ceroasă şi atrofică, cu absenţa părului, distrofii unghiale, puls diminuat la tibiala posterioară şi la pedioasă, coloraţia cianotică roşie a piciorului în declivitate şi paloare în proclivitate. Plăgile includ leziuni limitate – la degete sau pe arii mici – sau extinse, cu sau fără infecţie. Ulcerele ischemice sunt localizate la limita externă a plantei, au margini nete, fund sângerând, apare durere, pielea este subţire.

Diabeticii au risc crescut de boală vasculară periferică. Leziunile aterosclerotice mai specifice sunt localizate la arterele poplitee, tibiale anterioară şi posterioară, interosoasă. Arterele piciorului pot fi cruţate.

Osteoartropatia Charcot prezintă semne de afectare osoasă şi articulară legate în primul rând de oasele tarsiene şi metatarsiene. La examinarea radiografică apar osteoporoză difuză, microfracturi şi fragmentări osoase, dislocarea articulaţiilor, cu alterarea rapoartelor dintre oasele tarsiene. Aceste leziuni duc la colapsul şi inversiunea bolţii plantare.

Sunt descrise cinci moduri de afectare a articulaţiilor:

- **Tipul I:** osteoliză a articulaţiilor metatarsofalangiene şi interfalangiene.
- **Tipul II:** afectarea articulaţiei tarso-metatarsofalangiene (art. Lisfranc), cu diformitatea în „leagăn" şi ulceraţii ca polul convexităţii. Este probabil cea mai frecventă variantă.
- **Tipul III:** implică dislocarea articulaţiei intertarsiene mijlocii (Chopart).
- **Tipul IV:** afectarea gleznei şi articulaţiei subtalare.
- **Tipul V:** cel mai rar întâlnit, cu fracturi ale calcaneului.

Modificările tegumentare apărute ca răspuns la încărcarea plantară crescută constau în hiperkeratoză reactivă. Calusul se comportă ca un corp străin, traumatizând ţesuturile subjacente. Aceasta duce la formarea unei cavităţi serohematice, care se extinde până când ajunge să se deschidă la exterior, formând ulcerul propriu-zis. Înlăturarea calusului poate reduce presiunea cu până la 30%.

Piciorul diabetic infectat reprezintă cea mai frecventă cauză de spitalizare la diabetici. Riscul de amputaţie este de 25-50%.

De cele mai multe ori infecţia se suprapune peste o ulceraţie existentă anterior. Infecţia potenţează ischemia prin diferite mecanisme. Edemul, creşterea metabolismului, microtrombozele amplifică disproporţia dintre necesarul şi aportul de oxigen şi pot contribui sau chiar produce ulceraţii tegumentare ischemice. În cazul ulcerelor neuropatice, prezenţa hiperkeratozei complică evoluţia, infecţia tinzând să se propage spre structurile profunde, cu apariţia celulitei, abceselor, afectării structurilor tendinoase şi osteoarticulare.

Alterarea imunităţii celulare (prin anomalii ale chemotaxiei, fagocitozei, care implică monocitele şi PMN, prin reducerea activităţii bactericide) şi structura anatomică particulară a piciorului (compartimentarea) permit infecţiei să se propage cu uşurinţă.

Infecţia piciorului diabetic este semnalizată de prezenţa secreţiei purulente la nivelul unei ulceraţii, şi de prezenţa semnelor şi simptomelor de inflamaţie (roşeaţă, induraţie, durere, creşterea temperaturii), fluctuenţă. Infecţiile superficiale sunt de obicei monomicrobiene, cu coci aerobi Gram pozitivi (Stafilococcus aureus, Streptococcus). Infecţiile mai profunde sunt de obicei polimicrobiene, cauzate de coci Gram pozitivi, bacili Gram negativi, anaerobi. Osteomielita afectează în prima fază doar partea externă a osului (osteită) şi apoi şi cavităţile medulare (osteomielită). De obicei afectează capetele metatarsienelor şi falangele. Aproximativ 60% din ulceraţiile fără tendinţă de vindecare sunt complicate cu osteomielită.

Simptomatologia osteomielitei asociază durere profundă şi severă la apăsare, cu grade variate de eritem, edem şi căldură locală (care sunt caracteristice celulitei). Explorarea plăgii duce frecvent la eliberarea de substanţă hematică.

Cele mai frecvent implicate specii bacteriene sunt:

- Gram pozitive: stafilococ, în special auriu, streptococ de grup B, corynebacterii, enterococcus.
- Gram negative: Proteus, Enterobacter, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa.
- Anaerobi Gram negativi: bacteroizi.
- Anaerobi Gram pozitivi: Peptostreptococcus, Clostridium.
- Osteomielita este de natură polimicrobiană, cu 72% din speciile izolate Gram pozitive (Staphilococcus, Enterococcus, Streptococcus) şi 28% specii Gram negative (Proteus, Enterobacteria, Klebsiella). Au fost izolate şi numeroase specii de anaerobi.
- Anaerobii au un rol important în ulcerele profunde, plăgile necrozante, focarele de osteomielită.

Prezenţa anaerobilor este sugerată de miros fetid, secreţie purulentă apoasă colorată în roşu, crepitaţii, emfizem subcutanat.

Evaluarea diagnostică a piciorului diabetic implică inspecţie atentă, cu urmărirea aspectului general, trofismului pielii şi anexelor. Examenul neurologic trebuie să cuprindă cercetarea sensibilităţii tactile (cu ajutorul unui tampon de bumbac), dureroase (folosirea unui ac), testarea reflexului achilian, testări semicantitative (biotensiometru sau diapazon pentru sensibilitatea vibratorie şi monofilamente Semmens-Weinstain pentru sensibilitatea tactilă profundă).

În funcţie de antecedente şi de anomaliile descoperite la testare, pacienţii sunt supuşi unui risc diferit. Un prag al percepţiei peste 25 Volţi este asociat cu risc de 5-15 ori mai mare de apariţie a ulceraţiilor. Lipsa sensibilităţii la testarea cu monofilamente înseamnă creşterea riscului de 3-5 ori.

Tehnicile de evaluare a piciorului diabetic studiază fie starea vascularizaţiei, fie extinderea şi tipul infecţiei. Circulaţia poate fi cercetată prin ecografie Doppler (calcularea indicelui picior/braţ (indice Windsor), prin Doppler color (oferă informaţii precise despre compromiterea fluxului sanguin şi identificarea leziunilor parietale), angiografie simplă sau cu substracţie („standardul de aur" pentru investigarea membrelor inferioare), angiografia prin RM (foarte utilă în caz de insuficienţă renală). Oximetria transcutanată poate da informaţii despre posibilitatea vindecării ulceraţiei sau bontului de amputaţie.

Evaluarea infecţiei piciorului diabetic implică antibiogramă, radiografia standard (pune în evidenţă infecţii osoase, permite identificarea edemului, bulelor de gaz subcutanate, eroziunilor osoase). Scintigrafia cu radioizotopi poate eventual furniza informaţii despre perfuzia osoasă şi a ţesuturilor învecinate, ca şi despre prezenţa infecţiei şi extinderea ei. IRM oferă detalii anatomice superioare, evaluarea precisă a prezenţei şi extinderii inflamaţiei şi identificarea abceselor. Un diagnostic definitiv poate fi dat de biopsia osoasă cu cultivare de celule.

Tratamentul leziunilor piciorului diabetic poate adăuga măsurilor generale de igienă şi menţinere a normoglicemiei folosirea de încălţăminte potrivită, personalizată.

Ulceraţiile şi calusul trebuie să beneficieze de toaletare chirurgicală extensivă, cu înlăturarea tuturor părţilor necrotice.

În funcţie de condiţia clinică abordarea terapeutică poate diferi: dacă sunt prezente claudicaţia severă, durerea în repaus sau ulceraţiile, trebuie abordată posibilitatea revascularizării. Dacă nevoile pacientului şi statusul său ischemic sunt în echilibru, trebuie îmbunătăţită perfuzia tisulară şi încercată încetinirea evoluţiei bolii. Menţinerea unui echilibru glicemic bun şi controlul celorlalţi factori de risc – hipertensiune, dislipidemie, fumat – pot întârzia evoluţia bolii.

Sunt folosite medicaţia antiplachetară (aspirină, ticlopidină, clopidogrel), heparinele cu greutate mică (posibil utile în vindecarea ulcerelor ischemice), anticoagulantele orale, Pentoxifilinul.

Prostanoizii – în primul rând Iloprost (analog stabil al PG12) – au efect de vasodilataţie arteriolară, asupra agregării plachetare, proprietăţi citoprotective.

Revascularizaţia – tratament de elecţie atunci când sunt prezente claudicaţia, durerea în repaus şi ulceraţiile. Poate fi făcută chirurgical (bypass) sau prin proceduri neinvazive, cu folosirea unor tehnici de radiologie intervenţionistă – angioplastie endoluminală, aterectomie.

Gravitatea tabloului clinic împarte infecţiile piciorului în: fără pericol pentru membrul respectiv, ameninţătoare pentru membru şi cu risc vital asupra pacientului. În funcţie de această gradare, tratamentul poate fi efectuat în ambulatoriu, pentru infecţiile fără semne generale, sau obligatoriu intraspitalicesc pentru cele cu risc asupra membrului sau risc vital (tabelul 5, 6).

Terapii alternative pentru ulcerele piciorului: factorii de creştere derivaţi din plachete (Becaplermin), grefele de piele (echivalenţi de piele umană vie), terapia larvară sunt promiţătoare în tratamentul ulcerului diabetic complicat.

CONCLUZII

Neuropatia este una dintre complicaţiile cele mai importante ale diabetului zaharat.

Frecvenţa mare şi debutul precoce fac din diagnosticul neuropatiei o prioritate. Evoluţia subclinică pentru mult timp, şi prognosticul nefavorabil pe termen lung (în lipsa tratamentului) a formelor celor mai frecvente (neuropatia difuză senzitivo-motorie şi neuropatia autonomă) duc la complicaţii cu costuri mari de tratament şi risc de invaliditate sau chiar deces. Relativa subdiagnosticare a afectării autonome duce la creşterea riscurilor, mai ales pentru neuropatia cardiovasculară, care a fost demonstrată ca fiind factor predictiv important pentru evenimente cardiace grave.

Tratamentul pacientului diabetic trebuie să includă educaţia şi instruirea acestuia asupra importanţei menţinerii controlului glicemic bun, a recunoaşterii precoce a complicaţiilor şi rolului decisiv pe care îl au măsurile de autoîngrijire. Cel mai bun mod de evitare şi tratament al neuropatiei este controlul glicemiei. Rezultatele unor studii actuale arată că medicaţia cu potenţial de regresie a afectării neuronale va juca un rol important în viitor.

Piciorul diabetic, mai ales ulceraţiile şi infecţia, trebuie prevenite pe cât posibil şi tratate agresiv după apariţie datorită riscului mare de amputaţie.

Tabelul V

Tratamentul antibiotic al infecţiilor fără semne sistemice

Oral	Parenteral
Cefalexim	Ampicilină/Sulbactam
Cefuroxim	Amoxicilină/Acid clavulanic
Dicloxacilină	Clindamicină
Amoxicilină/Acid clavulanic	Cefaloximă
Clindamicină	Ceftazidimă
Ciprofloxacin	Oxacilină
Ofloxacin	Nafcilină

Tabelul 6

Tratamentul antibiotic al infecţiilor cu semne sistemice

Parenteral
Ampicilină/Sulbactam/Aztreonam
Ticarcilină/Acid clavulanic/Vancomicină
Vancomicină/Metronidazol/Ceftazidimă
Imipenem/Cilastin

Diabetul afectează întregul sistem nervos, cu predilecţie partea periferică, şi prin aceasta poate cauza disfuncţii ale oricărui aparat sau sistem al organismului. Aceste disfuncţii trebuie abordate în primul rând din direcţia bolii de bază, prin echilibrarea diabetului. Terapia simptomatică, deşi controlează manifestările clinice, nu va duce la regresie sau stabilizare, calitatea vieţii pacientului scăzând în acelaşi timp cu creşterea costurilor sociale pe care le implică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Abbot CA, Vileikyte L, Williamson S et al** – Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care,* 21:1071-1075, 1998.
2. **Boulton AJM, Ward JD et al** – Diabetic Neuropathy, *Aventis Pharma,* 2001.
3. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group** – The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med, 329:977-986, 1993.*
4. **Dyck PJ, Thomas PK** – Diabetic Neuropathy, WB Saunders, Philadelphia, 1999.
5. **Guyton AC** – Human Physiology and Mechanisms of Disease, *W.B.Saunders Company,* Philadelphia, 1992.
6. **Haines DE** – Fundamental Neuroscience, *Churchill Livingstone,* Philadelphia, 2002.
7. **Hufschmidt A, Lucking CH** – Neurologie integrală, de la simptom la tratament, *Polirom*, Iaşi, 2002.
8. **International Textbook of Diabetes Mellitus** – Edited by Alberti KG, Zimmet P, De Tronzo RA, Keen H, second edition, John Wiley&Sons Ltd., 1997.
9. **Pirart J** – Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 pacients observed, *Diabetes Care*, 1978, 168-188, 252-263.
10. **Popescu CD** – Îmbătrânirea creierului şi a sistemului său arterial, *Ed. Polirom*, Iaşi, 1997.
11. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy, *Diabetes Care*, 1988.
12. **Stephenson J, Fuller JH, EURODIAB IDDM Complications Study Group** – Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study, *Diabetologia*, 1994; 37: 278-285.
13. **Soliman E, Gellido C** – Diabetic Neuropathy, *Medicine Specialties*, 2002.
14. **Ştefanache F şi colaboratorii** – Neurologie clinică, *Ed. U.M.F.,* Iaşi, 1997.
15. **Victor M, Ropper AH** – Adams and Victor's Principles of Neurology, *McGraw-Hill,* New York, 2001.
16. **Textbook Of Diabetes** – vol. 2, Blackwell Scientific Publications, 1991, Edited by John Pickup, Garret Williams, 303-313, 613-657, 735-745.
17. **Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F** – Epidemiology of diabetic neuropathy. The diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group, *J Diabetes Comp,* 1992; 6:49-57.